

001150147

WPI Acc No: 1974-23891V/197413

Benzimidazoles prep, from corresp thiols - useful as antihistaminics

Patent Assignee: YOSHITOMI PHARM IND KK (YOSH )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 49013172	A	19740205			197413	B
JP 80029992	B	19800807			198036	

Priority Applications (No Type Date): JP 7255483 A 19720603

Abstract (Basic). JP 49013172 A

The title cpds. (I) are prep'd. by treating corresponding thiols (II), with  $ZANR2R3$ , where  $R1 = R(CH2)n$ ,  $RCH(OH)-(CH2)m$ , or  $RCO(CH2)m$ ,  $R =$  opt. subst. aromatic hydrocarbonyl,  $n = 1-2$ ,  $m = 0-1$ ,  $a = 1-4$ ,  $Y =$  H, halogen, lower alkyl, alkoxy, haloalkyl, polyhaloalkyl, or  $NO2$ ,  $R2,3 =$  H, lower alkyl, alkenyl, aralkyl, nuclear substituted aralkyl,  $NR2R3$ , may be said. heterocyclic ring,  $A = C6$  alkylene,  $Z =$  acid residue. In an example, 48g (II) ( $R1 = PhCH2$   $Y = H$ ) in  $C6H6$  was stirred with 9.6 g 50% NaOH, the mixt. refluxed 3 hr. with 23.7 g  $Me2N(CH2)2Cl.HCl$  in  $C6H6$ , and the product treated with  $Na2CO3$  to give 63 g (I) ( $R1 = PhCH2$ ,  $Y = H$ ,  $R2,3 = Me$ ,  $A = (CH2)2$ ).

Derwent Class: B02

International Patent Class (Additional): A61K-031/41; C07D-213/00;

C07D-235/28; C07D-401/06; C07D-405/06; C07D-409/06

BEST AVAILABLE COPY

48

⑯ 日本国特許庁  
公開特許公報

特許第47-55483  
特許出願人 佐々木 勝久  
1. 発明の名称  
新規ベンゼイミダゾール誘導体の製法  
2. 発明者  
佐々木 勝久  
住所 大分県中津市大字高田字高堂 455-3  
氏名 長谷川 光 (ほか1名)  
3. 特許出願人  
住所 大阪市東区平野町2丁目35番地  
名前 吉 富 誠 株式会社  
代表者 不破 勝  
4. 代理人  
住所 大阪市東区平野町2丁目35番地  
吉 富 誠 株式会社  
氏名 木原士(6620)高宮城  
5. 添付書類の目録  
(1) 例 1通  
(2) 例 1通  
(3) 特許権2件 1通

方式  
審査 47-055483

⑪特開昭 49-13172

⑬公開日 昭49.(1974)2.5

⑭特願昭 47-55483

⑮出願日 昭47.(1972)6.3

審査請求 未請求 (全5頁)

序内整理番号

6855 44	16 E363
7306 44	16 E431
6224 44	30 B4

⑯日本分類

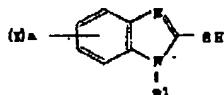
## 明細書

## 1. 発明の名称

新規ベンゼイミダゾール誘導体の製法

## 2. 特許請求の範囲

## (1) 一般式

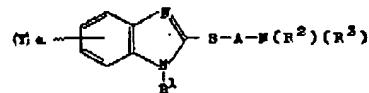


(式中の R<sup>1</sup> は R-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、 R-CO(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、 または R-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (R は核に置換基を有していてもよいアルキル、 または核に置換基を有していてもよいアラキドニルを示し、 また R<sup>2</sup> は R<sup>3</sup> は核に置換基を形成することもできる。 A は炭素数 1 までのアルケレンを、 R<sup>3</sup> は活性エスチルの置換基を示す。) で表わされる化合物と一般式

## で表わされる化合物と一般式



(式中の R<sup>1</sup> は R-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、 R-CO(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、 または R-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (R は核に置換基を有していてもよいアルキル、 または核に置換基を有していてもよいアラキドニルを示し、 また R<sup>2</sup> は R<sup>3</sup> は核に置換基を形成することもできる。 A は炭素数 1 までのアルケレンを、 R<sup>3</sup> は活性エスチルの置換基を示す。) で表わされる化合物と一般式

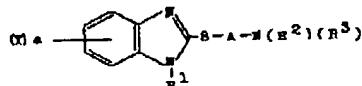


(式中の R<sup>1</sup> は R-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、 R-CO(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、 または R-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (R は核に置換基を有していてもよいアルキル、 または核に置換基を有していてもよいアラキドニルを示し、 また R<sup>2</sup> は R<sup>3</sup> は核に置換基を形成することもできる。 A は炭素数 1 までのアルケレンを、 R<sup>3</sup> は活性エスチルの置換基を示す。) で表わされる化合物と一般式

特許 昭49-13172(2)

または $R-CO(CH_2)_m-$ （ $R$ は軽に置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環状基を、 $m$ は1～2を、 $n$ は0～1を示す。）で表わされる基を、 $\Delta$ は活性メスチルの置換基を示す。】

で表わされる化合物を反応させることを特徴とする一般式



（式中の $R^2$ 、 $R^3$ は同一または異なつて水素、低級アルキル、低級アルケニル、軽に置換基を有していてもよいアラルキルを示し、また $\Delta(R^2)$

（ $R^3$ ）は飽和異項環を形成することもできる。 $\Delta$ は活性数1個までのアルキレンを、 $\Delta$ は1～4の整数を、 $\Delta$ の $\Delta$ は各々水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ低級アルキル、ポリハロ低級アルキル、エトロ基を示す。】

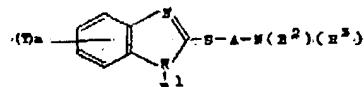
で表わされる化合物と一般式



（式中の $R^1$ は $R-(CH_2)_n-$ 、 $R-CO(OH)(CH_2)_m-$

または $R-CO(CH_2)_m-$ （ $R$ はハロゲン（F、Cl、Br等）、低級アルキル（メチル、エチル、プロピル等）、低級アルコキシ（メトキシ、エトキシ等）、アルキレンジオキシ（メチレンジオキシ等）、エトロ基等を置換基として有していてもよい芳香族炭化水素基（フェニル、ナフチル等）または芳香族複素環状基（フリル、チエニル、ビリカル等）を、 $m$ は1～2を、 $n$ は0～1を示す。）

で表わされる基を、 $R^2$ 、 $R^3$ は同一または異なつて水素、低級アルキル、低級アルケニル（ビニル、アリル等）、軽に置換基（ハロゲン、低級アル



（式中の $R^1$ は $R-(CH_2)_n-$ 、 $R-CO(OH)(CH_2)_m-$ または $R-CO(CH_2)_m-$ （ $R$ はハロゲン（F、Cl、Br等）、低級アルキル（メチル、エチル、プロピル等）、低級アルコキシ（メトキシ、エトキシ等）、アルキレンジオキシ（メチレンジオキシ等）、エトロ基等を置換基として有していてもよい芳香族炭化水素基（フェニル、ナフチル等）または芳香族複素環状基（フリル、チエニル、ビリカル等）を、 $m$ は1～2を、 $n$ は0～1を示す。）で表わされる基を、 $R^2$ 、 $R^3$ は同一または異なつて水素、低級アルキル、低級アルケニル（ビニル、アリル等）、軽に置換基（ハロゲン、低級アル

キル、低級アルコキシ、ポリハロ低級アルキル、エトロ基等）を有していてもよいアラルキルを示し、また $\Delta(R^2)(R^3)$ は飽和異項環（ビロリジン、ビペリジン、ビペコリン、モルホリン、オオモルホリン、ビペクジン、メチルビペラジン、ヒドロキシエチルビペラジン、ホモビペラジン等）を形成することもできる。 $\Delta$ は活性数1個までのアルキレン（エチレン、トリメチレン、プロピレン、2-メチルトリメチレン等）を、 $\Delta$ は1～4の整数を、 $\Delta$ の $\Delta$ は各々水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ポリハロ低級アルキル（トリアルコロメチル等）、エトロ基を示す。】

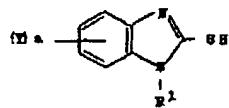
で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはその塩（無機酸塩、有機酸塩、特にアンモニウム塩）の製造法に関するものである。

本発明によれば一般式〔I〕で表わされる化合

物は次の2方法によつて製造できる。

## 方法①

一般式



(I)

〔式中のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は前記のものと同様である。〕

で表わされる化合物と一般式

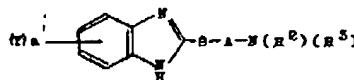


(II)

〔式中のA、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は前記のものと同様である。Zは活性エスチルの範囲内(ハロゲン、フェニルスルホニルオキシ、2-ヘトリルスルホニルオキシ、メチルスルホニルオキシ等)を示す。〕  
で表わされる化合物とを反応させる。

## 方法②

一般式



(III)

〔式中のR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A、R<sup>1</sup>は前記のものと同様である。〕

で表わされる化合物と一般式



(IV)

〔式中のR<sup>1</sup>、Zは前記のものと同様である。〕  
で表わされる化合物とを反応させる。反応は不活性溶媒中(ベンゼン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイド、酢酸エチル、アルコール、水およびそれらの混合物等)、一般に室温ないし若熱の沸点の間で行なわれるが、好ましくは50~100°Cである。また必要に応じて脱酸剤(水酸化アルカリ、アルカリアルコキサイ

ド、炭酸アルカリ、有機アミン、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド等)の存在下に行なうこともでき、特に方法②の反応ではこれは必須である。

一般式〔I〕で表わされる化合物は所要により、常法に従つて焼成塩、硫酸塩等の無機酸塩、シウク酸塩、マレイン酸塩、ビクリン酸塩等の有機酸塩あるいは第4級アンモニウム塩にすることもできる。

かくして得られる本発明化合物は新規であり、強力な抗ヒスタミン作用を有し医薬として有用である。ちなみにも、本発明化合物の類似化合物としで一般式〔I〕のR<sup>2</sup>が炭酸アルキル、アミノアルキルであるような化合物は公知であるが、その医薬作用については詳しく検討されていない。本発明者等はこの公知化合物についても実験試験を行なつたが抗ヒスタミン作用はみられな

かつた。

以下に実験例を示して本発明をさらに具体的に説明する。

## 実験例 1

1-ベンジル-2-メルカブトベンズイミダゾール4.8gをベンゼン100mlに溶解させ、これに5.0g水酸化ナトリウム9.6gを加えて煮沸すると吹立ち、カス状になる。これにジメチルアミノエチルクロライド塩酸塩2.17gをベンゼン200mlに溶解させた液を加えて3時間煮沸する。白色カス状物は徐々に溶解し、赤黒色溶液になる。これを冷後、沈殿が中性になるまで水洗し、希塩酸で抽出する。(塩酸溶液は茶色を示す)抽出液を炭酸カリで弱アルカリ性にすると油状物が分離するのでこれをクロロホルムで抽出する。この抽出液を蒸発で乾燥後、換算すれば1-ベンジル

-2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾールもまたが赤色油状物として得られる。これを粗歯塩にした後エタノールから再結すれば融点197~198℃の1-ベンジル-2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・2粗歯塩が白色結晶として得られる。

## 実施例2

1-ベンジル-2-メルカプトベンズイミダゾール1.2gを50gエタノールに溶解させた後に水酸化カリウム5gを加えると発熱し、微赤色溶液になる。これにジベンジルアミノエチルクロライド粗歯塩1.7gを50gエタノール100mlに溶かした溶液を加え7時間還流下に搅拌する。冷後、析出する結晶を戻取し、水洗後エタノールから再結すれば融点96~98℃の1-ベンジル-2-(2-ベンジルアミノエチルチオ)ベンズ

イミダゾール1.45gが白色針状結晶として得られる。

## 実施例3

1-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール1.2gを50g水酸化ナトリウム2.9gを加えて6時間加熱する。ついで1-クロロベンジルクロライド1.69gのトルエン溶液を加えて100℃で1時間還流する。冷後、不溶物を除き溶液を安全過濾する。残存する油状物をベンゼンに溶かし、水酸化ナトリウム溶液で洗浄、ついで水で洗つた後、再結晶で抽出する。以下実施例1と同様に処理し、得られる粗歯塩を活性炭処理した後イソプロピルアルコールから再結すれば融点162℃の1-(1-クロロベンジル)-2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾ

ール・2粗歯塩が白色結晶として得られる。

以下同様にして次の化合物が製造できる。

④ 1-ベンジル-2-(2-ジエチルアミノエチルチオ)-5-トリフルオロメチルベンズイミダゾール・マレイン酸塩 融点147~148℃

⑤ 1-フルアリル-2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・苯酸塩 融点166~170℃

⑥ 1-アエナシル-2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール 融点140~143℃

⑦ 1-(2-ビリジルメチル)-2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・5-硝酸塩 融点113~120℃

⑧ 1-(2-ビリジルエチル)-2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・

5-硝酸塩 融点126~128℃

⑨ 1-(2-ヒドロキシエチル)-2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール-5-硝酸塩・1/2水和物 融点132~133℃

⑩ 1-(2-チニル)-2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・2粗歯塩・1/1水和物、(吸湿性) 融点19~92℃

⑪ 1-アエチル-2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・2粗歯塩 融点169℃

⑫ 1-ベンジル-2-(2-メチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・2粗歯塩・1/2水和物、(吸湿性) 融点166~169℃

⑬ 1-ベンジル-2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・メトロゲイド

特開昭49-13172(5)

出願人

代理人 弁護士 高富敏

6. 前記以外の発明者

住所 福岡県北九州市古賀町大字古賀 1336

氏名 サンモア

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

**BLACK BORDERS**

**IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT OR DRAWING**

**BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

**GRAY SCALE DOCUMENTS**

**LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

**REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

**OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**